

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 09 JUL 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 • F / 210502

<b>REMISE DES RUBriques</b> DATE <b>8 JUIL 2003</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>0308354</b> <b>- 8 JUIL 2003</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  <b>BECKER &amp; ASSOCIES</b> <b>35 rue des Mathurins</b> <b>75008 PARIS</b>	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) <b>B0220FR</b>			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> <b>Préparation de dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one</b>			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		GENFIT	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		14 243 419 071	
Code APE-NAF		731Z	
Domicile ou siège	Rue	Parc Eurasanté - Lille Métropole 885, avenue Eugène Avinée	
	Code postal et ville	59120 LOOS	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 2/2

**BR2**

REMISE DES RÈGLES  
DATE **8 AVRIL 2003**  
LIEU **75 INPI PARIS**  
N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI  
**0308354**

DB 540 W / 210502

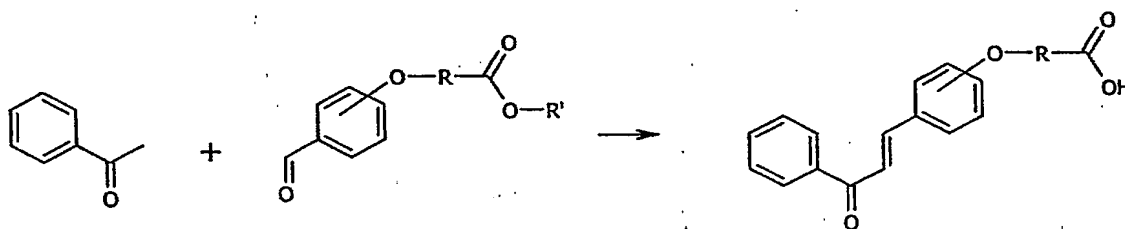
<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>			
Nom	TEZIER HERMAN		
Prénom	Béatrice		
Cabinet ou Société	BECKER & ASSOCIES		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	00-10000		
Adresse	Rue	35 rue des Mathurins	
	Code postal et ville	75 008 Paris	
	Pays	France	
N° de téléphone (facultatif)	01 53 43 85 00		
N° de télécopie (facultatif)	01 53 43 85 05		
Adresse électronique (facultatif)	btezier@becker.fr		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Béatrice TEZIER HERMAN CPI 00-10000		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  L. MARIELLO	

## PREPARATION DE DERIVES DE 1,3-DIPHENYLPROP-2-EN-1-ONE

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués sur une des deux groupes phényl par un groupement carboxyalkyloxy ou un groupement carboxyalkylthio.

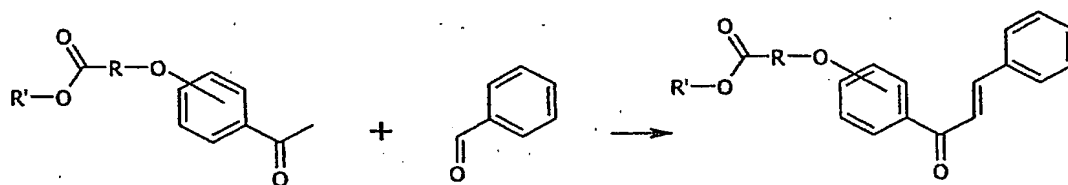
Les 1,3-diphénylpropèn-1-ones sont préparées de façon générale par réaction de condensation d'un aldéhyde avec une cétone selon la réaction de Claisen Schmidt ( March J, 1992 « Advanced Organic Chemistry », Fourth Edition, 940, Wiley Interscience).

De manière classique, les 1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones substituées par un groupement carboxyalkyloxy sont obtenues selon cette méthode à partir des matières premières (aldéhyde et cétone) choisies de façon à ce quelles soient substituées par un groupement carboxyalkyloxy ou par l'ester correspondant. Cette succession d'étapes peut être résumée par l'un des schémas réactionnels suivants :



R = Alkyle

R' = H, Alkyle



R = Alkyle

R' = H, Alkyle

Cependant, le caractère acide du composé obtenu et la présence fréquente dans le milieu réactionnel de produits secondaires et matières premières n'ayant

pas réagi rendent la purification par recristallisation ou par chromatographie sur gel de silice délicate et occasionnent une diminution significative du rendement.

Ainsi, l'utilisation de cette stratégie de synthèse pour la préparation des composés cités en tant qu'exemple 1 et exemple 3 dans la présente demande n'a pas permis d'atteindre des rendements totaux supérieurs à 10%.

Les inventeurs ont maintenant conçu un procédé simple à mettre en œuvre permettant d'obtenir les 1,3-diphénylprop-2-én-1-ones substituées par un groupement carboxyalkyloxy ou un groupement carboxyalkylthio, avec des rendements élevés. Le procédé se distingue de la synthèse précédemment décrite en ce que la fonction carboxyalkyloxy ou carboxyalkylthio est introduite sous la forme de l'ester tertiobutylique ou isopropylique par réaction avec un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-én-1-one substitué par un groupement hydroxyle ou thiol. Ce dernier est généralement obtenu par la réaction de Claisen Schmidt.

L'un des moyens du procédé selon l'invention réside dans l'utilisation du groupement protecteur acido-sensible de l'acide carboxylique par exemple de type tertiobutyle ou isopropyle. Les inventeurs ont mis en évidence que ce groupement peut être introduit et clivé dans des conditions compatibles avec la structure chimique des diphényl-1,3-prop-2-én-1-ones. Ils ont tiré parti de ces avantages pour la mise au point d'une nouvelle méthode de synthèse qui fait l'objet de l'invention.

Les 1,3-diphénylprop-2-én-1-ones substituées par un groupement carboxyalkyloxy ou un groupement carboxyalkylthio ainsi obtenues présentent un grand intérêt dans le domaine pharmaceutique ou cosmétique. En effet, ces composés présentent à la fois des propriétés d'activateurs PPAR, d'antioxydants et d'antiinflammatoires et, à ces titres, ils présentent un haut potentiel thérapeutique ou prophylactique et en particulier sont utilisables pour traiter ou prévenir des pathologies vasculaires cérébrales, les maladies cardiovasculaires, le syndrome X, la resténose, le diabète, l'obésité, l'hypertension, les maladies inflammatoires, les cancers ou néoplasmes (tumeurs bénignes ou malignes), les maladies neurodégénératives, dermatologiques et les désordres liés au stress

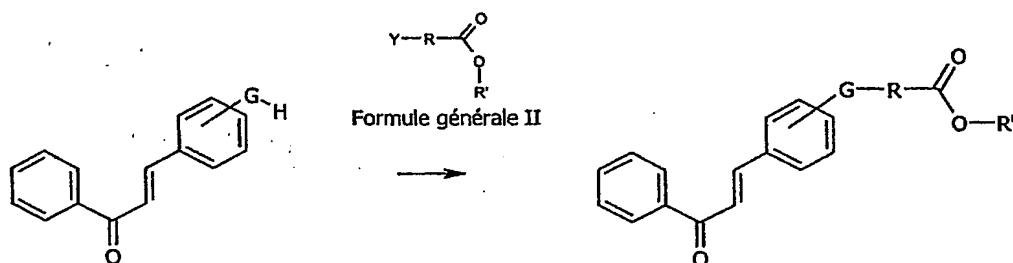
oxydatif, pour prévenir ou traiter les effets du vieillissement en général et par exemple le vieillissement cutané, notamment dans le domaine cosmétique (l'apparition de rides, etc.).

5 La présente invention a donc pour but de proposer un procédé de préparation de dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués sur un des deux groupes phényl par un groupement carboxyalkyloxy ou carboxyalkylthio simple à mettre en œuvre et permettant d'obtenir des rendements élevés.

10 Ce but et d'autres sont atteints par la présente invention qui a notamment pour objet un procédé de préparation de dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués par un groupement carboxyalkyloxy ou carboxyalkylthio, comprenant une étape, appelée ci-dessous (i), de mise en contact d'au moins un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué sur un des groupes phényl par un  
15 groupement hydroxyle ou thiol avec au moins un composé halogéné de formule générale (II) présentée ci-dessous, dans laquelle Y représente un atome d'halogène, R est une chaîne alkyle de C1-C24 (comportant de 1 à 24 atomes de carbone) et R' est un groupement protecteur acido-sensible de l'acide carboxylique.

20

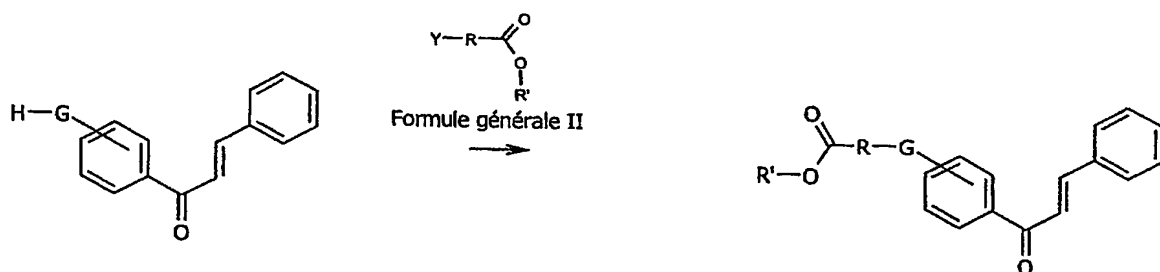
Cette étape peut être résumée par l'un des schémas réactionnels suivants :



G = O ou S,

R = chaîne alkyle et R' = groupement protecteur acido sensible

Etape (i) : première illustration



$G = O \text{ ou } S,$

$R = \text{chaîne alkyle et } R' = \text{groupement protecteur acido sensible}$

Etape (i) : seconde illustration

Cette étape est avantageusement réalisée à une température comprise entre 25 et 120°C et plus préférentiellement entre 80 et 120°C, de préférence à pression atmosphérique, en présence d'un catalyseur, tel que le carbonate de potassium ou de césium.

La chaîne alkyle R du composé halogéné de formule générale (II) désigne une chaîne hydrocarbonée saturée ou non, linéaire ou cyclique ayant de 1 à 24, préférentiellement de 1 à 10 chaînons carbonés et tout particulièrement un atome de carbone. Cette chaîne peut être substituée par un ou plusieurs radicaux hydrocarbonés, saturés, linéaires ou cycliques ayant de 1 à 12 atomes de carbones, avantageusement de 1 à 6 tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle et tout particulièrement méthyle.

De préférence, le groupement protecteur de l'acide carboxylique est choisi parmi les groupements acido-sensibles de type alkyles de C1 à C5 (comprenant de un à 5 atomes de carbone) substitués au niveau de l'atome de carbone lié à la fonction carboxylique par un ou deux groupements alkyles linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 4 atomes de carbone. Le groupement protecteur est plus préférentiellement choisi parmi les groupements tertibutyle et isopropyle.

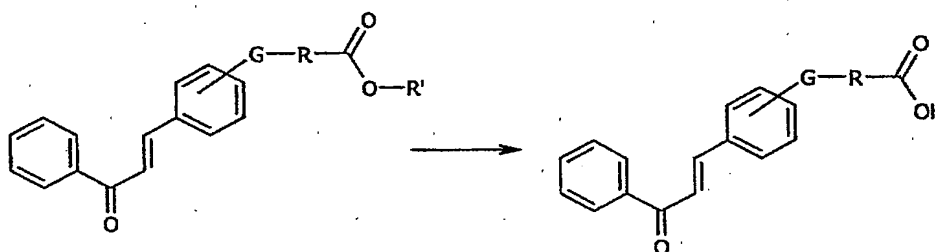
Dans la présente description, les termes « groupements tertibutyle et isopropyle » sont utilisés, mais ils doivent être compris comme pouvant être

généralisés à tout autre groupement protecteur de l'acide carboxylique tel que défini ci-dessus.

Avantageusement, le dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué par un groupement hydroxyle ou thiol utilisé dans le cadre de l'étape (i) précédemment décrite est obtenu par une réaction de Claisen Schmidt en milieu acide ou basique d'un composé de type acétophénone avec un dérivé thio- ou hydroxy-benzaldéhyde, ou d'un dérivé de thio- ou hydroxy-acétophénone avec un dérivé de type benzaldéhyde.

Le procédé selon l'invention comprend, ultérieurement à l'étape (i) précédemment décrite, une étape appelée ci-dessous (ii) de préparation du dérivé de carboxyalkyloxy ou carboxyalkylthio de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one par réaction d'acidolyse de l'ester obtenu à l'étape (i).

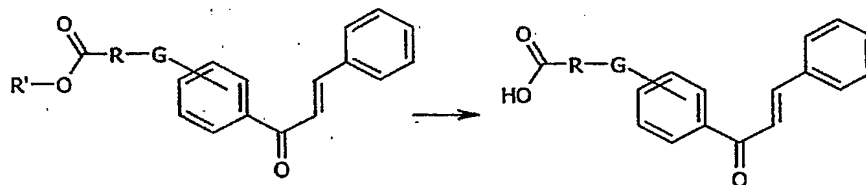
Cette étape (ii) peut être résumée selon l'un des schémas réactionnels suivants :



$G = O$  ou  $S$ ,

$R$  = chaîne alkyle et  $R'$  = groupement protecteur

Etape (ii) : première illustration



$G = O$  ou  $S$

$R$  = chaîne alkyle et  $R'$  = groupement protecteur



## Etape (ii) : seconde illustration

Avantageusement, cette étape d'acidolyse est réalisée en mettant en contact un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué par un groupement alkyloxy-carbonylalkyloxy ou alkyloxy-carbonylalkylthio avec de l'acide trifluoroacétique. Généralement, la quantité d'acide trifluoroacétique est de 1 à 20 équivalents, et préférentiellement de 8 à 12 équivalents. Cette étape est avantageusement réalisée à une température de 0 à 100°C et plus préférentiellement de 18 à 25°C, et préférentiellement à pression atmosphérique.

La présente invention décrit donc plus spécifiquement la préparation de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones substituées par un groupement carboxyalkyloxy ou un groupement carboxyalkylthio. L'intérêt de cette méthode réside dans la combinaison de deux étapes de synthèse : synthèse d'esters tertiobutyliques ou isopropyliques (ou tout autre groupement protecteur) à partir de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones substituées sur l'un des groupes phényle par un groupement hydroxy ou thiol suivie de la réaction d'acidolyse des esters intermédiairement préparés.

Le groupement tertiobutyloxy-carbonylalkyle ou isopropoxy-carbonylalkyle est introduit facilement, avec un rendement élevé par réaction d'alkylation d'un précurseur chimique (hydroxy-1,3-diphénylprop-2-èn-1-one ou son équivalent soufré) avec un dérivé halogéné. L'ester de tertiobutyle ou d'isopropyle intermédiaire obtenu peut être purifié facilement par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

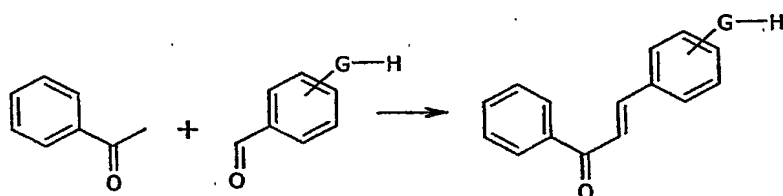
L'ester de tertiobutyle ou d'isopropyle est clivé en l'acide correspondant par action d'acide trifluoroacétique. Cette méthode, adaptée au clivage du groupement tertiobutyle ou isopropyle permet d'obtenir la transformation totale de l'ester en l'acide correspondant. Les inventeurs ont découvert que cette méthode est compatible avec la structure chimique des 1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones. Par conséquent, elle ne provoque pas l'apparition de produits de dégradation et permet d'obtenir les acides avec des rendements plus élevés que ceux observés classiquement.

Les trois étapes pouvant être mises en œuvre dans le cadre de la présente peuvent être résumées de la manière suivante.

**Première étape : synthèse du précurseur chimique :**

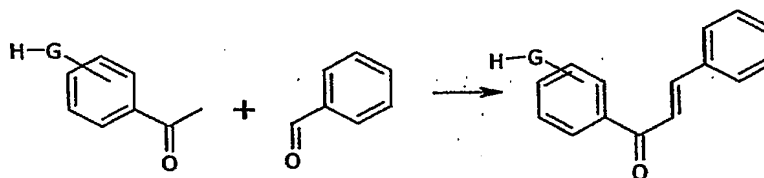
5

Le précurseur chimique de type hydroxy 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one ou son analogue soufré peut être préparé par la réaction classique de Claisen Schmidt en milieu acide ou basique :



10

G = O ou S



G = O ou S

15

Les composés de type acétophénone, hydroxy-acétophénone(ou son analogue soufré), benzaldéhyde et hydroxy-benzaldéhyde (ou son analogue soufré) en œuvre dans cette réaction peuvent éventuellement être substitués sur les groupes phényles. Ces substituants sont plus particulièrement choisis parmi un atome d'halogène, un radical alkyle, un groupement thionitroso, et un radical alkyloxy ou alkylthio.

20

Les conditions de mise en œuvre de cette réaction en milieu acide ou basique sont à la portée de l'homme du métier et peuvent varier dans une large mesure.

25

La mise en contact de ces deux composés est avantageusement réalisée de manière stœchiométrique. Elle est réalisée de préférence à une température ambiante (entre environ 18°C et 25°C) et à pression atmosphérique.

5 En milieu basique, la réaction est de préférence réalisée en présence d'une base forte, tel qu'un hydroxyde de métal alcalin, comme l'hydroxyde de sodium, ou un alcoolate de métal alcalin tel que l'éthylate de sodium.

10 En milieu acide, la réaction est de préférence réalisée en présence d'un acide fort, tel que l'acide chlorhydrique.

La synthèse en milieu basique peut être avantageusement réalisée de la façon suivante :

15 La cétone à 1 équivalent-molaire et l'aldéhyde à 1 équivalent-molaire solubilisés dans une solution hydroalcoolique d'hydroxyde de sodium à 20 équivalents-molaire. L'ensemble est agité pendant 6 à 48 heures et préférentiellement de 16 à 20 heures à une température de 0 à 100°C et préférentiellement 18 à 25°C. Le milieu est ensuite acidifié (pour atteindre en particulier un pH d'environ 2) notamment avec de l'acide chlorhydrique.

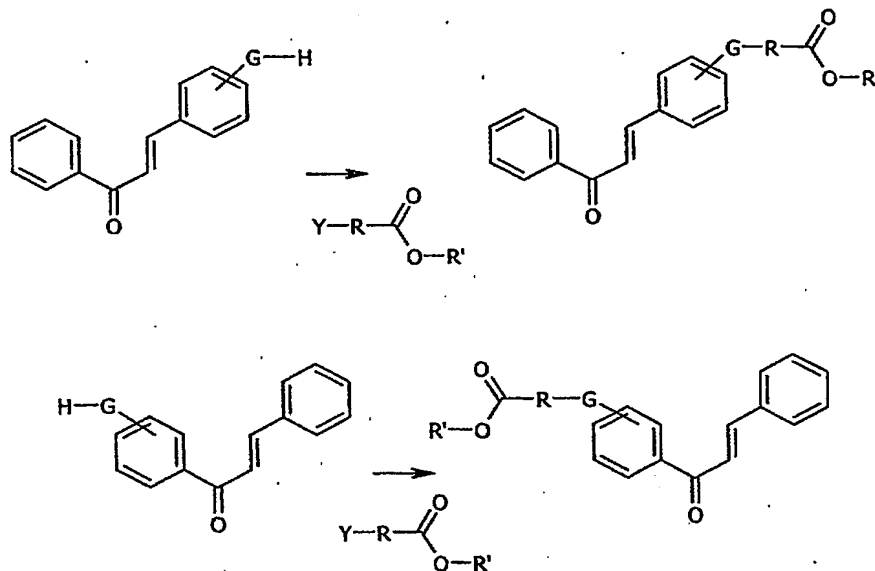
20 L'hydroxy 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one (ou son analogue soufré) attendue peut être obtenue par précipitation ou extraction solide/liquide après évaporation du milieu réactionnel. Elle peut être ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

25 La synthèse en milieu acide peut être avantageusement réalisée de la façon suivante :

30 La cétone à 1 équivalent-molaire et l'aldéhyde à 1 équivalent-molaire sont solubilisés dans une solution d'éthanol saturée d'acide chlorhydrique gazeux. L'ensemble est maintenu sous agitation à une température de 0 à 100°C et préférentiellement à une température de 18 à 25°C pendant 1 à 24 heures et préférentiellement 1 à 6 heures, de préférence à pression atmosphérique. Le

solvant est éliminé notamment par évaporation sous pression réduite. La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one est purifiée, notamment par chromatographie sur gel de silice.

## 5 Seconde étape : préparation de l'ester de tertiobutyle ou d'isopropyle



10

G représentant un atome d'oxygène ou de soufre,

Y représentant un atome d'halogène,

R est un chaîne alkyle, de préférence de C1 à C6

R' = tertiobutyle ou isopropyle

15

La réaction peut être réalisée de la façon suivante :

20

L'hydroxy 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one (ou l'analogue soufré) à 1 équivalent molaire est solubilisée dans un solvant, préférentiellement dans de l'acétonitrile ou de l'acétone. 1 à 10 équivalents et préférentiellement de 4 à 6 équivalents de carbonate de potassium ou de césium sont ajoutés puis le dérivé de type halogénoester de tertiobutyle ou d'isopropyle (1 à 20 équivalents molaires et préférentiellement de 4 à 8 équivalents molaires et encore plus préférentiellement 6 équivalents). L'ensemble est chauffé sous vive agitation à une température de 25 à 120°C et préférentiellement de 100°C pendant 1 à 24 heures et préférentiellement 10 à 14 heures et encore plus préférentiellement 10 heures à

25

pression atmosphérique. Le solvant est éliminé, notamment par évaporation sous

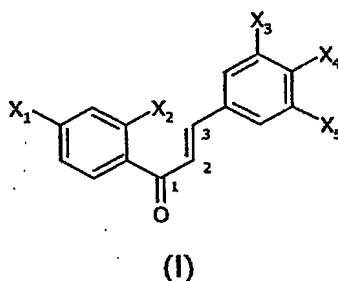


est éliminé, notamment par évaporation sous pression réduite. La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substituée par un groupement carboxyalkyloxy ou carboxyalkylthio est purifiée, notamment par chromatographie sur gel de silice. La réaction est réalisée de préférence à pression atmosphérique.

5

Ce procédé peut avantageusement être mis en oeuvre pour la préparation des composés décrits dans la demande de brevet français n° FR 02 08571 déposée par la Demanderesse le 8 juillet 2002. Ces composés répondent à la formule générale :

10



dans laquelle :

15 X1 représente un halogène ou un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G1-R1,

20 X2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement thionitroso ou un groupement alkyloxy ou un groupement alkylcarbonyloxy ou un groupement alkylthio ou un groupement alkylcarbonylthio.

X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G3-R3,

25 X4 représente un halogène ou un groupement thionitroso ou un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G4-R4,

X5 représente un groupement -R5 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G5-R5,

R1, R3, R4, R5, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle substitué ou non par une fonction acide carboxylique,

5 G1, G3, G4, G5, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre,

avec un des groupements X1, X3, X4 ou X5 répondant à la formule -G-R, dans laquelle R est un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique.

10

Ce procédé de synthèse permet avantageusement de préparer les composés de la formule générale (I) dans laquelle aucun des groupements X1, X2, X3 et X4 n'est pas un groupement hydroxy ou thiol.

15

De manière préférentielle, ce procédé permet de préparer les composés de la formule générale (I) pour lesquels au moins un R3, R4 et R5 représente un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique.

20

De manière préférentielle, R4 est un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique.

De manière préférentielle, R4 est un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique et X3 et X5 sont des alkyles non substitués.

25

De manière plus préférentielle, X4 est un groupement carboxydiméthylméthoxy ou carboxydiméthylméthylthio.

De manière préférentielle, G4 est un atome d'oxygène et R4 est un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique

30

De manière préférentielle, G4 est un atome d'oxygène et R4 est un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique et X3 et X5 sont des alkyles non substitués.

De manière plus préférentielle, G4 est un atome d'oxygène et X4 est un groupement carboxydiméthylméthyloxy ou carboxydiméthylméthylthio.

5 Les dérivés de formule (I) tels que décrits ci-dessus peuvent adopter la conformation cis ou trans.

De manière avantageuse, X3, X4 et X5 ne sont pas des atomes d'hydrogène.

10 Selon la présente invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné saturé, linéaire, ramifié ou cyclique, halogéné ou non, ayant plus particulièrement de 1 à 24, de préférence 1 à 10, atomes de carbone tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, 15 néopentyle, n-hexyle. Les groupes en C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> ou C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> sont particulièrement préférés. Les groupes méthyle et éthyle sont tout particulièrement préférés.

Le terme thionitroso fait référence à un groupement nitroso lié au cycle aromatique par l'intermédiaire d'un atome de soufre.

20 Le terme halogène représente un atome de chlore ou un atome de brome ou un atome d'iode ou un atome de fluor.

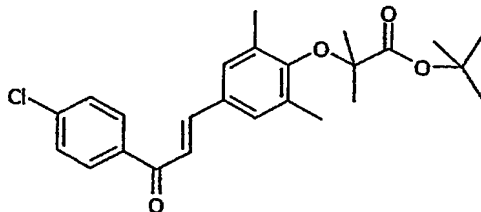
25 Le terme alkyloxy fait référence à une chaîne alkyle liée au cycle par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène. La chaîne alkyle répond à la définition précédemment énoncée.

30 Le terme alkylthio fait référence à une chaîne alkyle liée au cycle aromatique par l'intermédiaire d'un atome de soufre (liaison thioéther). La chaîne alkyle répond à la définition précédemment énoncée.

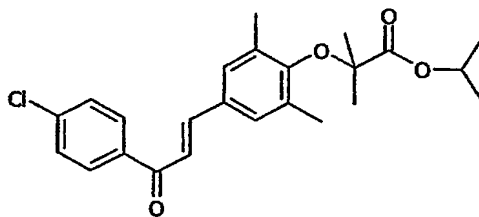


Les composés ou produits intermédiaires (esters) préférentiellement obtenus par le procédé selon l'invention sont indiqués ci-dessous avec les formules qui leur sont associées :

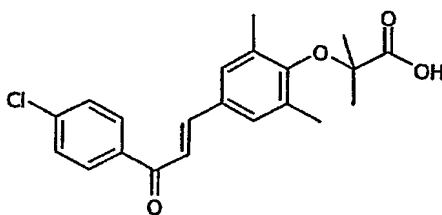
- 5 le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



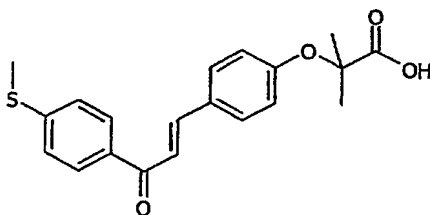
- le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
isopropyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



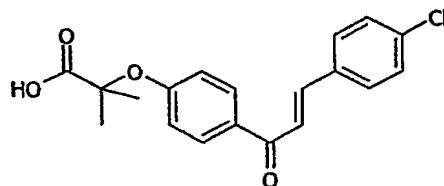
- 10 le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-  
èn-1-one



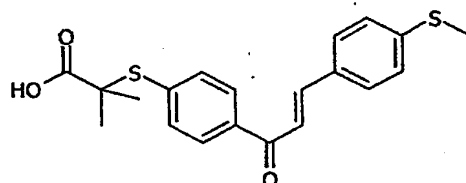
- 15 le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



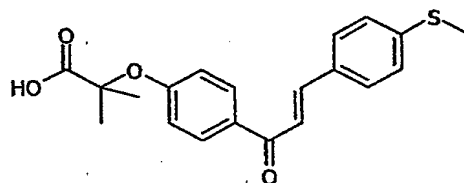
- le 1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-chlorophényl]prop-2-èn-1-one



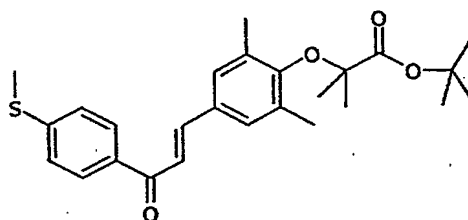
le 1-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one



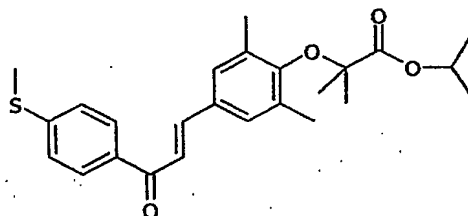
5 le 1-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one



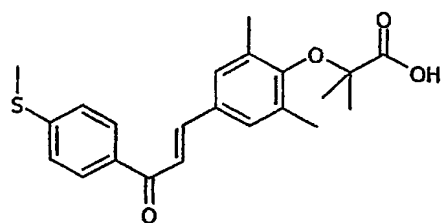
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one



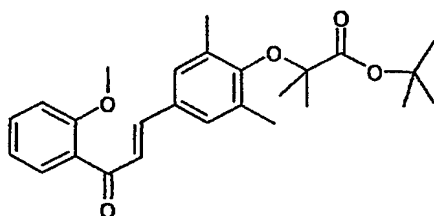
10 le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one



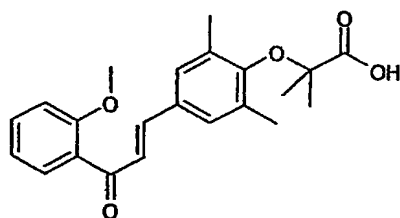
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one



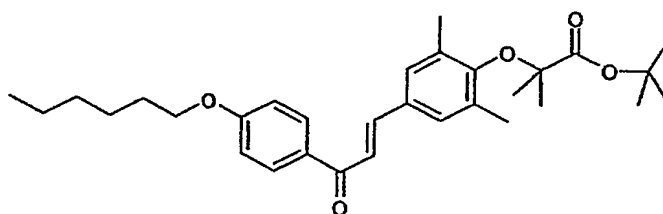
le 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



5 le 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-  
èn-1-one

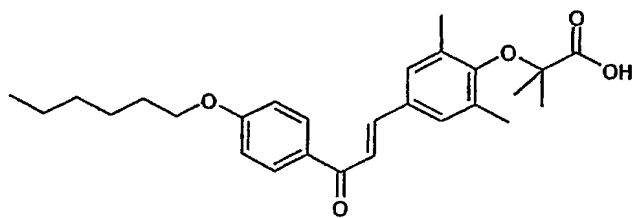


le 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one

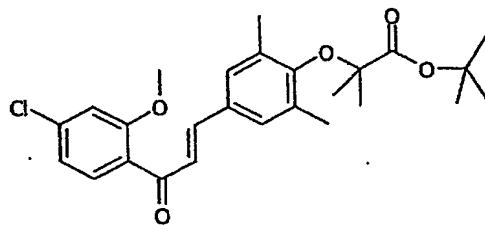


10

le 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-  
èn-1-one

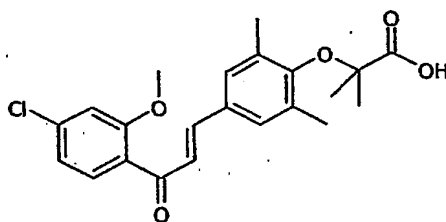


le 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one

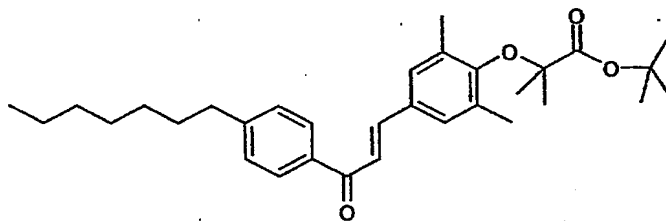


5

le 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one

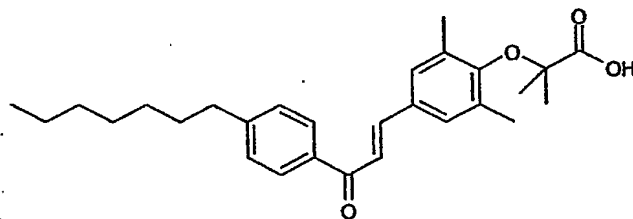


le 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



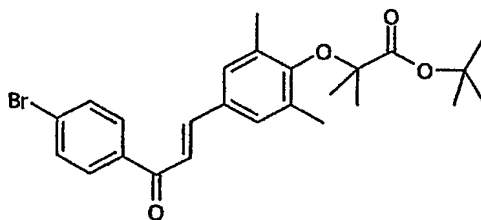
10

le 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-  
èn-1-one

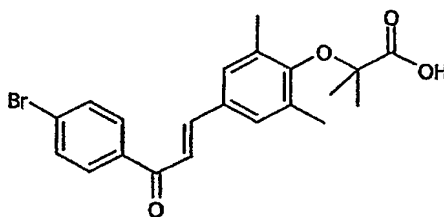


15

le 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



le 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxy  
diméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



5

D'autres aspects et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

10

## **EXEMPLES**

### **1/Description des méthodes générales de synthèse :**

#### **Méthode générale 1 :**

15

Synthèse des hydroxy-1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones :

20

L'hydroxy-acétophénone (ou son analogue soufré) à 1 équivalent-molaire et l'aldéhyde à 1 équivalent-molaire, ou l'hydroxy-benzaldéhyde (ou son analogue soufré) 1 équivalent-molaire et la cétone 1 équivalent-molaire, sont solubilisés dans une solution d'éthanol saturée d'acide chlorhydrique gazeux. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 1 à 6h puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. L'hydroxy-1,3-diphénylprop-2-èn-1-one est purifiée par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

25

#### **Méthode générale 2 :**

## Alkylation des hydroxy-1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones :

L'hydroxy-1,3-diphénylprop-2-èn-1-one (ou son analogue soufré) à 1 équivalent-molaire est solubilisée dans l'acétonitrile, le dérivé halogéné à 6 équivalent-molaire puis le carbonate de potassium à 5 équivalent-molaire sont ajoutés. Le milieu réactionnel est maintenu environ 10 heures sous vive agitation à reflux. Les sels sont éliminés par filtration, le solvant et l'excès de réactif sont éliminés par évaporation sous pression réduite, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

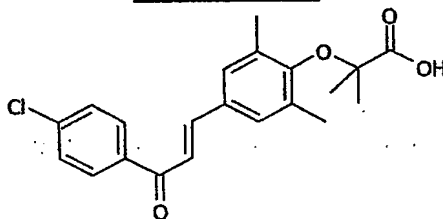
### Méthode générale 3 :

Acidolyse d'esters tertibutyliques de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones par l'acide trifluoroacétique :

L'ester tertibutylique de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one à 1 équivalent-molaire est solubilisé dans du dichlorométhane, l'acide trifluoroacétique à 10 équivalent-molaire est additionné, l'ensemble est maintenu 12 heures sous agitation à température ambiante. Le produit formé est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

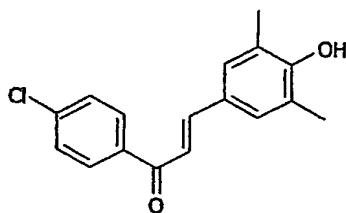
### 2/ Exemples :

#### exemple 1 : synthèse de la 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop- 2-èn-1-one :



Le procédé permet la préparation de ce composé avec un rendement global de 56%.

### Synthèse du précurseur chimique :



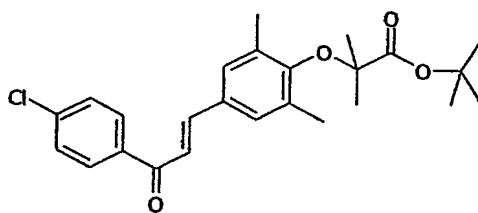
1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 1)

Ce composé a été synthétisé à partir de 4-chloroacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5). Rendement : 91%

RM N 1H CDCl<sub>3</sub> δ ppm : 2.30(s, 6H), 7.32(s, 2H), 7.34(d, J = 15.25Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.86Hz, 2H), 7.75(d, J = 15.26, 1H), 7.97(d, J = 8.86Hz, 2H).

#### Synthèse de l'ester de tertiobutyle :

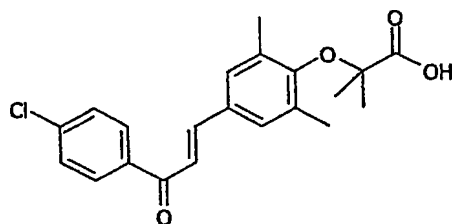


1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tert-butyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 2)

Ce composé a été synthétisé à partir du 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 1) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Rendement : 70 %

#### Acidolyse de l'ester de tertiobutyle :



1-[4-chlorophényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one  
(Composé 3).

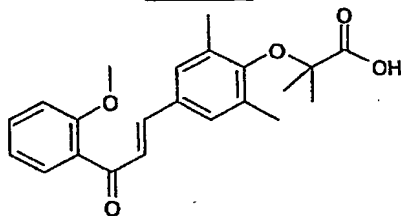
Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 2) selon la méthode générale 3 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol: 98/2). Rendement : 88%

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.39(s, 6H) , 2.22(s, 6H), 7.58(s, 2H), 7.67-7.62(m, 3H), 7.82(d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 8.17(d, 1H), 12.96(s, 1H)

SM(Maldi-Tof) : 373.3(M+1)

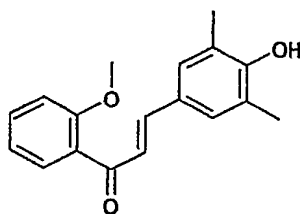
**exemple 2 : synthèse du**  
**1-[2-méthoxy]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-**  
**1-one :**



Le procédé permet la préparation de ce composé avec un rendement global de 20%.

Synthèse du précurseur chimique :





1-[2-méthoxyphényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 4)

5

Ce composé a été synthétisé à partir de 2-méthoxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

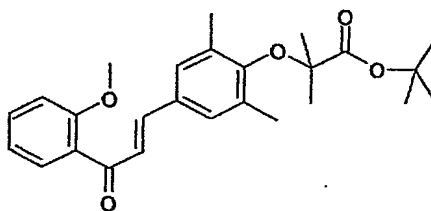
10

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). Rendement : 66%

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.39(s, 6H) , 2.22(s, 6H), 7.58(s, 2H), 7.67-7.62(m, 3H), 7.82(d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 8.17(d, 1H), 12.96(s, 1H)

Synthèse de l'ester de tertiobutyle :

15



1-[4-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tert-butyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 5)

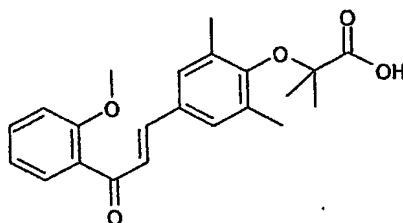
20

Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 4) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). Rendement : 41%

25

Acidolyse de l'ester de tertiobutyle :



### 1-[4-méthoxyphényl]

5 -3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 6)

Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 5) selon la méthode générale 3 précédemment décrite.

10 Purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2). Rendement : 70%

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.38(s, 6H) , 2.19(s, 6H), 3.93(s, 3H), 7.05(m, 1H), 7.20(d, J = 8.31Hz, 1H), 7.25(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.37(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.39(s, 2H), 7.46(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.53(m, 1H), 12.93(s, 1H) SM(ES-MS) : 367.1(M-1),

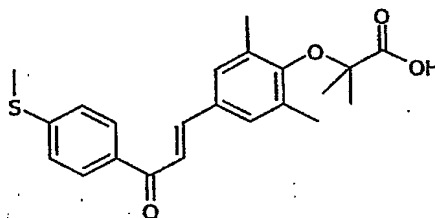
15

### Exemple 3 :

#### Synthèse de la 1-[4-méthylthiophényl]

#### -3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :

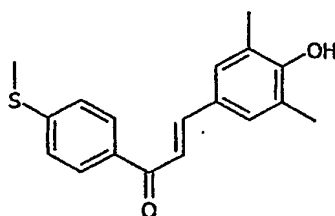
20



Le procédé permet la préparation de ce composé avec un rendement global de 49%.

#### Synthèse du précurseur chimique :

25



1-[4-méthylthiophényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 7)

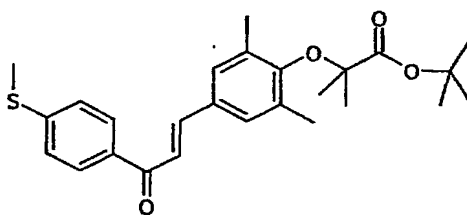
5 Ce composé a été synthétisé à partir de 4-méthylthioacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). Rendement : 86%

10 RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.22(s, 6H), 2.54(s, 3H), 7.36(d,  $J = 8.20\text{Hz}$ , 2H), 7.48(s, 2H), 7.62(d,  $J = 15.7\text{Hz}$ , 1H), 7.74(d,  $J = 15.7\text{Hz}$ , 1H), 8.10(d,  $J = 8.20\text{Hz}$ , 2H), 8.92(s, 1H)

Synthèse de l'ester de tertiobutyle :

15



1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-

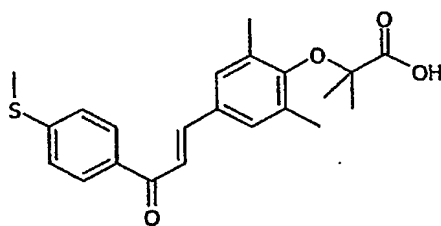
tert-butyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 8)

20 Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 7) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). Rendement : 70%

25

Acidolyse de l'ester de tertiobutyle :



1-[4-méthylthiophényl]

5 -3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 9)

Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 8) selon la méthode générale 3 précédemment décrite.

10 Purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2) Rendement : 81%

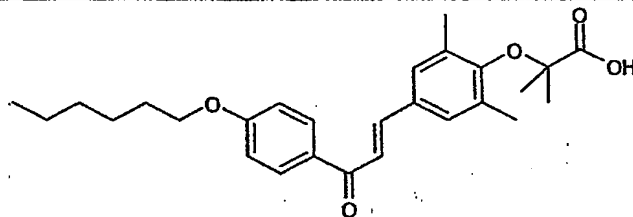
RMN <sup>1</sup>H DMSO δ ppm : 1.39(s, 6H), 2.22(s, 6H), 2.57(s, 3H), 7.40(d, J = 8.55Hz, 2H), 7.57(s, 2H), 7.62(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.83(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.55Hz, 2H), 12.97(s, 1H)

15 SM(ES-MS) : 383.3(M-1)

#### Exemple 4 :

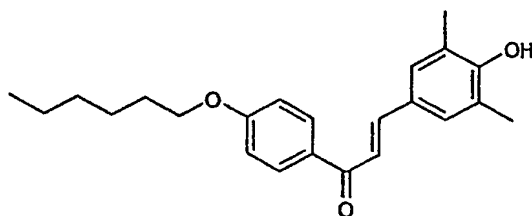
##### Synthèse de la 1-[4-hexyloxyphényl]

20 -3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Le procédé permet la préparation de ce composé avec un rendement global de 24%.

##### Synthèse du précurseur chimique :



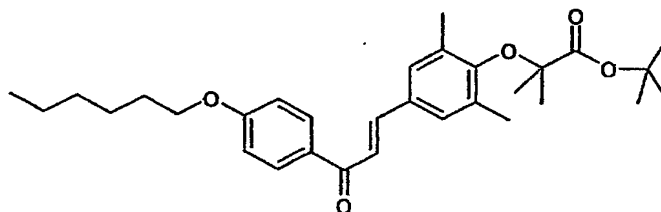
1-[4-hexyloxyphényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 10)

5 Ce composé a été synthétisé à partir de 4-hexyloxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite. Le produit cristallise en fin de réaction, il est essoré. Rendement : 63%

RM N <sup>1</sup>H DMSO δ ppm : 0.88(m, 3H), 1.28-1.43(m, 6H), 1.72(m, 2H),  
 2.21(s, 6H), 4.05(t, J = 6.42Hz, 2H), 7.40(d, J = 8.43Hz, 2H), 7.48(s, 2H), 7.57(d, J  
 10 = 15.24Hz, 1H), 7.72(d, J = 15.24Hz, 1H), 8.12(d, J = 8.43Hz, 2H), 8.89(s, 1H)

Synthèse de l'ester de tertiobutyle :



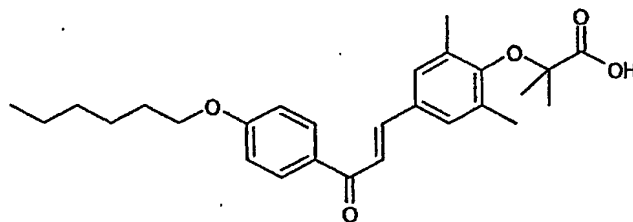
1-[4-hexyloxyphényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-tert-butyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 11)

20 Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 10) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5). Rendement : 75%

25 Acidolyse de l'ester de tertiobutyle :



### 1-[4-hexyloxyphényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 12)

Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-héxyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 11) selon la méthode générale 3 précédemment décrite.

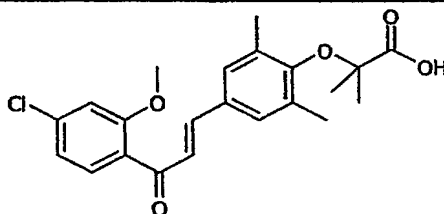
Purification par recristallisation dans le méthanol. Rendement : 51%

RM N <sup>1</sup>H DMSO δ ppm : 0.88(t, J = 6.33Hz, 3H), 1.30(m, 4H), 1.39(s, 6H), 1.44(m, 2H), 1.73(m, 2H), 2.22(s, 6H), 4.06(t, J = 6.30Hz, 2H), 7.06(d, J = 8.61Hz, 2H), 7.56(s, 2H), 7.58(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.82(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.13(d, J = 6.61Hz, 2H)

SM(ES-MS) : 437.2(M-1)

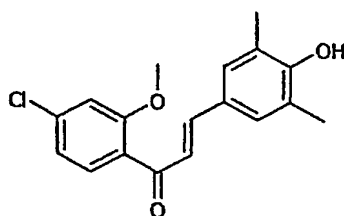
### Exemple 5 :

Synthèse de la 1-[2-méthyloxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



Le procédé permet la préparation de ce composé avec un rendement global de 22%.

Synthèse du précurseur chimique :



1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 13)

5

Ce composé a été synthétisé à partir de 4-chloro-2-méthoxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

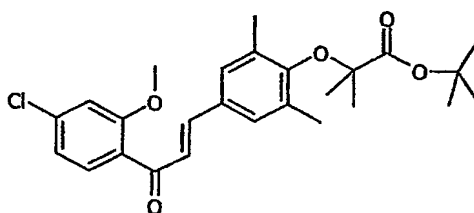
Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 85/15). Rendement : 72%

10

RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 2.21(s, 6H), 3.90(s, 3H), 7.12(m, 1H), 7.23(d,  $J = 15.5\text{Hz}$ , 1H), 7.29(s,  $J = 1.80\text{Hz}$ , 1H), 7.38(d,  $J = 15.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.41(s, 2H), 7.48(d,  $J = 7.98\text{Hz}$ , 1H)

15

Synthèse de l'ester de tertiobutyle :



1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 14)

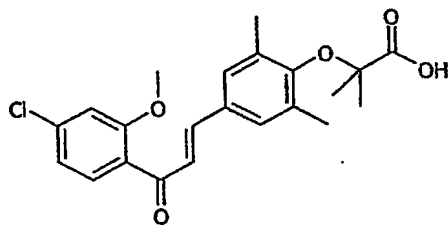
20

Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 13) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

25

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Rendement : 43%

Acidolyse de l'ester de tertibutyle :



- 5 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]  
-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé  
15)

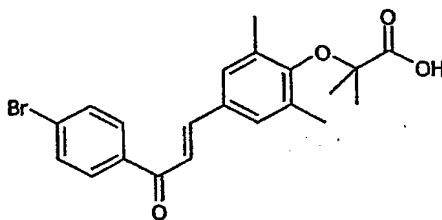
10 Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-  
[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one  
(Composé 14) la méthode générale 3 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de  
silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2). Rendement : 70%

15 RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 1.38(s, 6H), 2.19(s, 6H), 3.89(s, 3H), 7.12(dd, J =  
7.98, J = 1.71Hz, 1H), 7.23(d, J = 15.56Hz, 1H), 7.29(s, J = 1.71Hz, 1H), 7.38(d, J  
= 15.7 Hz, 1H), 7.41(s, 2H), 7.48(d, J = 7.98Hz, 1H)

SM(ES-MS) : 401.2(M-1)

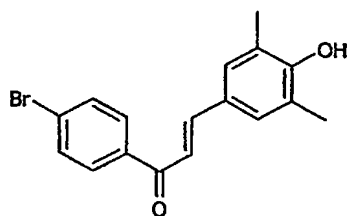
- 20 **Exemple 6 : synthèse de la 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one**



Le procédé permet la préparation de ce composé avec un rendement global de  
21%.

Synthèse du précurseur chimique :





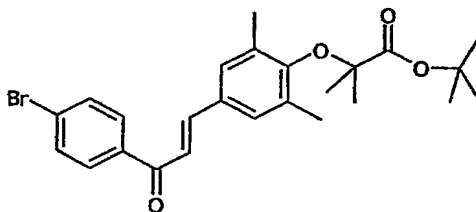
1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one  
(Composé 16)

5 Ce composé à été synthétisé à partir de 4-bromoacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Rendement : 37%

10 RMN  $^1\text{H}$  DMSO  $\delta$  ppm : 2,30(s, 6H), 7.32 (s, 2H), 7.56-7.66(m, 3H), 7.75(d, J = 15.27Hz, 1H), 7.90(d, J = 8.70Hz, 2H), 9.82(s, 1H)

Synthèse de l'ester de tertiobutyle :

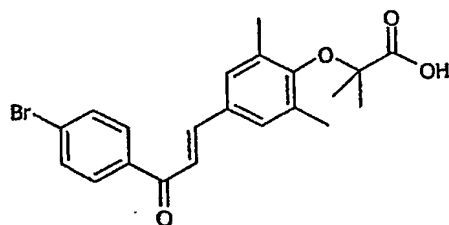


15 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 17)

Ce composé à été synthétisé à partir de 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 16) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

20 Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Rendement : 75%

Acidolyse de l'ester de tertiobutyle :



1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertibutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 18)

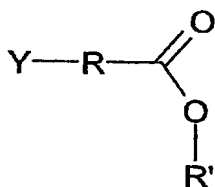
5 Ce composé à été synthétisé à partir de 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertibutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 17) selon la méthode générale 3 précédemment décrite.

10 Purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2). Rendement : 38 %  
RMN <sup>1</sup>H DMSO δ ppm : 1.39 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 7.58 (s, 2H), 7.65 (d, 1H, J = 15.39Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 3H), 8.09 (d, J = 8.19Hz, 1H), 13.01 (s, 1H)  
SM(ES-MS) : 417.2(M-1)

## REVENDICATIONS

1- Procédé de préparation de dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués par un groupement carboxyalkyloxy ou carboxyalkylthio, comprenant les étapes suivantes :

(i) une mise en contact d'au moins un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué sur un des deux groupes phényl par un groupement hydroxyle ou thiol avec au moins un composé halogéné de formule générale (II) :



dans laquelle Y représente un atome d'halogène, R est une chaîne alkyle de C1-C24 et R' est un groupement protecteur acido-sensible de l'acide carboxylique,

(ii) acidolyse de l'ester obtenu à l'étape (i).

2- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le groupement protecteur de l'acide carboxylique du composé de formule (II) est choisi parmi les groupements acido-sensibles de type alkyles de C1 à C5 substitués au niveau de l'atome de carbone lié à la fonction carboxylique par un ou deux groupements alkyles linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.

3- Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le groupement protecteur de l'acide carboxylique du composé de formule (II) est choisi parmi les groupements tertiobutyle et isopropyle.

4- Procédé selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que le R est une chaîne alkyle de C1-C10, éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux hydrocarbonés, saturés, linéaires ou cycliques ayant de 1 à 12 atomes de carbones.

5- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape (i) est réalisée à une température comprise entre 25 et 120°C et plus préférentiellement entre 80 et 120°C.

5 6- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape (i) est réalisée en présence d'un catalyseur.

10 7- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape (i) est réalisée en présence du carbonate de potassium ou de césium, à titre de catalyseur.

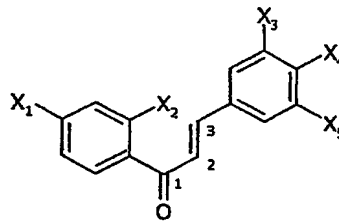
15 8- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué par un groupement hydroxyle ou thiol utilisé dans le cadre de l'étape (i) est obtenu par une réaction de Claisen Schmidt en milieu acide ou basique d'un composé de type acétophénone avec un dérivé thio- ou hydroxy-benzaldéhyde, ou d'un dérivé de thio- ou hydroxy-acétophénone avec un dérivé de type benzaldéhyde.

20 9- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape (ii) d'acidolyse est réalisée en mettant en contact un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué par un groupement alkyloxy-carbonylalkyloxy ou alkyloxy-carbonylalkylthio avec de l'acide trifluoroacétique.

25 10- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité d'acide trifluoroacétique utilisée lors de l'étape (ii) est de 1 à 20 équivalents, et préférentiellement de 8 à 12 équivalents.

30 11- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape (ii) est réalisée à une température de 0 à 100°C et plus préférentiellement de 18 à 25°C.

12- Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le produit préparé répond à la formule générale suivante :



(I)

dans laquelle :

X1 représente un halogène ou un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G1-R1,

X2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement thionitroso ou un groupement alkyloxy ou un groupement alkylcarbonyloxy ou un groupement alkylthio ou un groupement alkylcarbonylthio.

X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G3-R3,

X4 représente un halogène ou un groupement thionitroso ou un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G4-R4,

X5 représente un groupement -R5 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G5-R5,

R1, R3, R4, R5, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle substitué ou non par une fonction acide carboxylique,

G1, G3, G4, G5, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre,

avec un des groupements X1, X3, X4 ou X5 répondant à la formule -G-R, dans laquelle R est un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique.

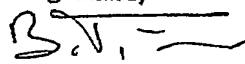
DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1..  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet Imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B0220FR	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0308354	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Préparation de dérivés de 1,3-diphénylprop-2-en-1-one			
LE(S) DEMANDEUR(S) : GENFIT			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		DELHOMEL	
Prénoms		Jean-François	
Adresse	Rue	2 le bois du Perroy	
	Code postal et ville	62144	ACQ
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CAUMONT-BERTRAND	
Prénoms		Karine	
Adresse	Rue	39, rue du pont rouge	
	Code postal et ville	59236	FRELINGHIEN
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) le 8 juillet 2003  TEZIER HERMAN Béatrice n° 00-10000			